

[19]中华人民共和国专利局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96110490.2

[51]Int.Cl⁶

C07D239/52

C07D413/12 A61K 31/505

[43]公开日 1997年5月7日

[11] 公开号 CN 1149051A

[22]申请日 96.6.7

[30]优先权

[32]95.6.9 [33]US[31]489,183

[71]申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 G·W·班特尔 A·古兹曼

F·J·洛佩斯-泰皮亚

A·派利兹-梅德拉诺 E·B·肖格伦

T·R·厄尔沃思 S·贾米-菲格洛

J·R·菲斯特 F·X·塔勒马斯

小·D·J·摩根斯

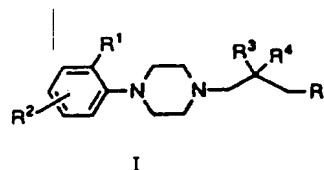
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所
代理人 杜京英

权利要求书 8 页 说明书 141 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作 α_1 -肾上腺素能受体拮抗剂的嘧啶二酮、嘧啶三酮、三嗪二酮、四氢喹唑啉二酮衍生物

[57]摘要

本发明涉及一种新的作为 α_1 -肾上腺素能受体拮抗剂的式 I 化合物及其药学可接受盐和 N-氧化物, 其中各基团定义详见说明书。还涉及含有式 I 化合物的药物组合物和式 I 化合物的制备方法, 以及式 I 化合物在制备用于治疗与由良性前列腺增生引起的尿路阻塞直接或间接相关的疾病的药物中的用途。



压缩气体可用于分散气雾剂形式的式 I 化合物。适用于此目的
的惰性气体有氮气、二氧化碳、氧化氮等等。其它适合的药物载体
及其剂型描述在 A.R.Afonso Remington's Pharmaceutical Science
1985, 17th ed. Easton, Pa.: Mack Publishing Company 中。

式 I 化合物在组合物中的量可根据剂型、单位剂量的大小、赋
形剂的种类及药学领域技术人员所知的其它因素在很宽范围内改
变。一般地，最后组合物中含有 0.000001% (重量) 至 10.0%
(重量) 式 I 化合物，优选 0.00001% (重量) 至 1.0% (重量)，
其余为赋形剂。

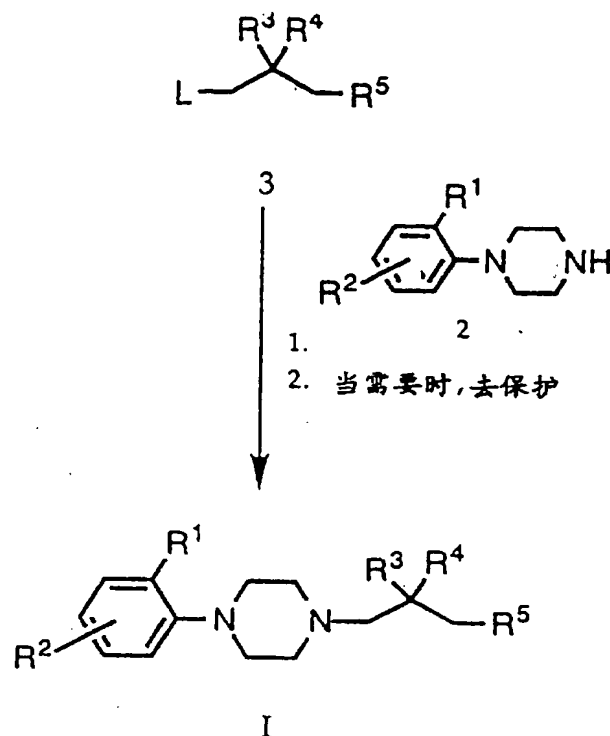
优选地，对于连续治疗，药物组合物以单个单位剂量形式给
药，或者当特别需要减轻症状时，可以随意的单个单位剂量形式给
药。含式 I 化合物的有代表性的药物剂型描述在实施例 37 中。

化学：

式 I 化合物：

根据下文反应流程 I 中描述的方法可制备式 I 化合物：

流程 I



其中 L 为离去基团以及 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 各自如本发明概述中对式 I 的定义。

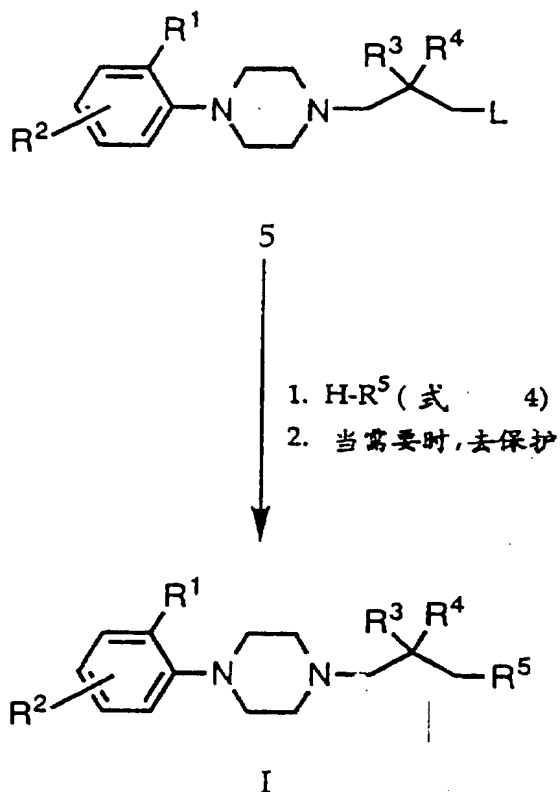
一般地，式 I 化合物可通过利用式 3 化合物或其保护的衍生物使式 2 的可选择取代的 1-苯基哌嗪烷基化而制得，然后根据需要去除保护。烷基化反应可在 100 到 250℃ 下进行 1 到 3 小时，典型反应温度为 150 到 200℃，180 至 190℃ 为优选（进一步详细的条件可参见下文的实施例 24）。另一方法是，反应可在 40 至 90℃，典型地在 70 至 80℃，优选回流温度下，在适当惰性有机溶剂（如乙腈、N，N—二甲基甲酰胺（DMF）、N—甲基吡咯烷酮（NMP）、适当溶剂的合适混合物等，优选乙腈）中、存在适当碱（如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、2，4，6—三甲基吡啶等，优选碳酸钾）并且可选择地存在碘盐（如碘化钠、碘化锂、碘化四烷基铵如碘化四甲基铵等等，优选碘化钠）的条件下，进行 6 至 72 小时（进一步详细的条件可参见下文的实施例 25）。

当存在氮保护基团时，可通过任何能除脱保护基团的方法去保护，以可接受的产率得到所需产品。应用于保护基团及其去除技术的详细描述可在 T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Johnm Wiley & Sons, Inc. 1981 中得到。例如，当保护基团为 2—(三甲基甲硅烷基)—乙氧基甲基时，脱保护的简便方法是在 10 至 65℃，典型地在 20 至 25℃，优选大约 25℃ 下，在适当的惰性有机溶剂（如四氢呋喃（THF）、六甲基磷酰胺（HMPA）、任何适当溶剂的适当混合物等，优选 THF）中，利用氟化四丁基铵进行 8 至 24 小时（进一步详细的条件可参见下文的实施例 27）。当保护基团为甲氧基甲基时，脱保护可在 20 至 100℃，典型地在 70 至 90℃，优选大约回流温度下，在适当溶剂，典型地在水/醇（9:1—1:9）混合物（如水/甲醇、/乙醇、/异丙醇、/任何适当醇的混合物等），优选在水/异丙醇（7:1）中，利用浓盐酸进行 2 到 14 小时。

另外，式 2 或 3 中存在的任何羟基基团必须由适当的保护基团（如苄基、对甲氧基苄基、1—萘基甲基等，优选苄基）保护。通过氢化催化可方便地使苄基保护的羟基基团脱保护。在 50 至 66℃，典型地在 63 至 66℃，优选回流温度下，在适当溶剂，典型地在醇（如乙醇、甲醇、异丙醇、醇的任何适当混合物等），优选甲醇中，在甲醇铵存在条件下，利用适当催化剂（如 10% 钯—碳（10% Pd/C）、氢氧化钯、乙酸钯等，优选 10% Pd/C）进行氢化反应。另外，在 20 至 50℃，典型地在 23 至 27℃，优选 25℃，在 0 至 50psi，典型地在 10 至 20psi，优选大约 15psi 下，利用有催化剂在氢气气氛下处理，可除去苄基基团。

另外，根据下文反应流程 II 中描述的方法也可制备式 I 化合物：

流程 II



其中 L 为离去基团以及 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 各自如本发明概述中对式 I 的定义。

制备式 I 化合物的另一方法包括利用式 5 化合物使式 H-R⁵ 化合物或其保护的衍生物烷基化，然后根据需要去除保护。烷基化反应可在 10 至 40℃，典型地在 20 至 25℃，优选大约 20℃ 下，在适当惰性有机溶剂（如 DMF、THF、乙腈、甲苯和水的混合物、适当溶剂的适当混合物等，优选 THF）中，在存在适当碱（如碳

酸钠、氟化四丁基铵氟化苄基三甲铵与氢氧化钠的混合物，氢氧化四丁基铵，碳酸钾、碳酸铯、氯化钠等，优选碳酸钾）的条件下进行1至24小时（进一步详细的条件可参见下文的实施例30和31）。根据反应流程I中的方法进行脱保护反应。

另外，式4化合物的烷基化反应可通过在100至180℃，典型地在150至180℃，优选大约90℃下，在适当惰性有机溶剂（如三氟甲磺酸、DMF、NMP、THF、DME、甲苯、适当溶剂的适当混合物等，优选三氟甲磺酸）中，利用适当的甲硅烷基化试剂（如1, 1, 1, 3, 3, 3-六甲基二硅氮烷（HMDS）、N, O-双（三甲基甲硅烷基）乙酰胺、六甲基硅氧烷等，优选HMDS）处理式4化合物6至24小时，然后在60至150℃，典型地在60至110℃，优选大约70℃下，与纯的1摩尔当量式5反应或在适当的惰性有机溶剂（如三氟甲磺酸、无水苯、甲苯、1, 2-二氯苯、适宜溶剂的任何适当混合物等，优选三氟甲磺酸）中与1摩尔当量式5反应0.25至15小时。根据上述步骤，制得下述的式I化合物：

1—(3—[4—[2—甲氧基苯基哌嗪—1—基]丙基]—5, 6—二甲基—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮富马酸盐, m. p. 216—218℃; $C_{20}H_{28}N_4O_3 \cdot C_2H_2O_2$ 的元素分析计算值: C, 59.01; H, 6.60; N, 11.47%; 实测值: C, 58.95; H, 6.61; N, 11.36%。

式2化合物:

式2化合物可通过商业途径得到，或通过本领域普通技术人员所知的方法制备。例如通过将式6化合物与双（氟乙基）胺盐酸盐反应制备式2化合物:

甲基—2, 4 (1H, 3H) —嘧啶二酮 (0.86g, 3.5mmol), 四丁基氟化铵 (4.5g, 17.5mmol) 和乙腈 (50ml) 的混合物于 25℃ 搅拌 24 小时。然后真空浓缩反应混合物并将残留物溶于乙酸乙酯 (50ml)。此溶液用水 (3×50ml) 及盐水 (1×50ml) 洗涤并通过硅胶制备薄层色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 和 1% 氢氧化铵洗脱, 得 1—苄基—3— {3— [4— (2—甲氧苯基) 哌嗪—1—基] 丙基} —5—胍基甲基—2, 4 (1H, 3H) —嘧啶二酮 (250mg, 0.6mmol)。此游离碱用富马酸的乙醇溶液重结晶, 得 1—苄基—3— {3— [4— (2—甲氧苯基) 哌嗪—1—基] 丙基} —5—胍基甲基—2, 4 (1H, 3H) —嘧啶二酮富马酸盐, m. p. 198–200℃;

元素分析 $_{26}H_{31}N_5O_4 \cdot C_4H_4O_4$:

计算值: C, 59.78; H, 6.02; N, 11.62%;

实测值: C, 59.74; H, 6.03; N, 11.83%;

按实施例 31 所述方法, 但用其它原料代 1—溴—3— [4— (2—甲氧苯基) 哌嗪—1—基] 丙烷和/或 1—苄基—5—胍基甲基—2, 4 (1H, 3H) —嘧啶二酮, 制得下述式 I 化合物:

用 1—氟—3— {4— [4—氟—2— (2, 2, 2—三氟乙氧基) 苯基] 哌嗪—1—基} 丙烷及 5, 6—二氢 2, 4 (1H, 3H) —嘧啶二酮作为替代原料, 并用氢氟酸的乙醇溶液重结晶, 制得 3— (3— {4— [4—氟—2— (2, 2, 2—三氟乙氧基) 苯基] 哌嗪—1—基} 丙基) —5, 6—二氢—2, 4 (1H, 3H) —嘧啶二酮盐酸盐, m. p. 186–189℃;

元素分析 $C_{19}H_{24}F_4N_5O_3 \cdot (HCl)_2$:

计算值: C, 44.10; H, 5.06; N, 10.83%;

实测值: C, 43.99; H, 5.16; N, 10.78%;

和

用 1-氯-2, 2-二甲基- (3- {4- [2- (2, 2, 2-三氟乙氧基) 苯基] 哌嗪-1-基} 丙基和 1-苄基-5-甲基-2, 4 (1H, 3H) -嘧啶二酮作为替代原料, 制得 1-苄基-3- (3- {4- [2- (2, 2, 2-三氟乙氧基) 苯基] 哌嗪-1-基} -2, 2-二甲基丙基) -5-甲基-2, 4 (1H, 3H) -嘧啶二酮。

实施例 32

3- {3- [4- (2-甲氧基苯基) 哌嗪-1-基] 丙基} -5-甲基-2, 4 (1H, 3H) -嘧啶二酮

以下是制备其中 R^1 代表甲氧基, R^2 , R^3 和 R^4 各自代表氢且 R^5 代表式 (a) 基团, 其中 Z 代表 CH, R^6 代表氢且 R^7 代表甲基的式 I 化合物。

将 1-苄基-3- {3- [4- (2-甲氧基苯基) 哌嗪-1-基] 丙基} -5-甲基-2, 4 (1H, 3H) -嘧啶二酮 (809mg, 1.8mmol) [按实施例 25 所述制得], 10% 钨-炭 (800mg) 和 0.1N 甲酸铵甲醇溶液 (180ml, 18mmol) 的混合物加热回流 10 小时。然后过滤并真空浓缩反应混合物。用硅胶 (30g) 柱色谱纯化残留物, 用乙酸乙酯洗涤, 得 3- {3- [4- (2-甲氧基苯基) 哌嗪-1-基] 丙基} -5-甲基-2, 4 (1H, 3H) -嘧啶二酮 (459mg, 1.28mmol), m. p. 168-170°C。游离碱用氢氟酸甲醇溶液重结晶, 得 3- {3- [4- (2-甲氧基苯基) 哌嗪-1-基] 丙基}